



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 88103766.4

[51] Int. Cl.⁴
C07D277/58

[43] 公开日 1989年7月5日

[22] 申请日 88.6.23

[30] 优先权

[32] 87.6.25 [33] GB [31] 8714920

[71] 申请人 国际壳牌研究有限公司

地址 荷兰海牙

[72] 发明人 约翰·罗伯特·豪·威尔逊
欧内斯特·哈德多克[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

代理人 孙令华

C07D277/56 A01N 43/78

说明书页数: 25 附图页数:

[54] 发明名称 噻唑衍生物

[57] 摘要

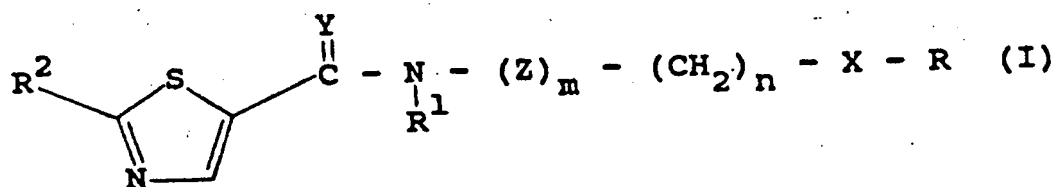
下式的噻唑衍生物或其酸-加成盐或金属盐络合物, 它们的制备方法, 含有这种化合物的组合物及它们作为杀菌剂的应用。式中 R 为任意取代的芳基; R¹ 为氢原子或任意取代的烷基、烯基或炔基; R² 为氢或卤原子或烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、羟基、氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或吗啉基; X 为氧或硫、羧基或 -CR⁴R⁵-, 其中 R⁴ 和 R⁵ 各为氢原子或烷氧基; Y 为氧或硫; n 为 0-6 的整数; m 是 0 或 1 及 Z 为苯基。

Best Available Copy

(BJ) 第1456号

权 利 要 求 书

1. 通式为



的化合物或其酸-加成盐或金属盐络合物。式中 R 代表任意取代的芳基；R¹ 代表氢原子或任意取代的烷基、烯基或炔基；R² 代表氢或卤原子或烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、羟基、氰基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或吗啉基；X 代表氧或硫原子、羰基或 -CR⁴R⁵ -，其中 R⁴，R⁵ 各代表氢原子或烷氧基；Y 代表氧或硫原子；n 代表 0-6 的整数，m 是 0 或 1 及 Z 代表苯基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R 代表被一个或一个以上取代基任意取代的芳基，这些取代基选自卤原子、硝基、氰基、羟基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羰基、烷氧羰基、羧基、烷酰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基甲酰基、烷基酰胺基、环烷基及苯基。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R 代表苯基或萘基。

4. 权利要求 1，2 和 3 中任一权利要求的化合物，其中 R 代表被 1-3 个卤原子取代的苯基。

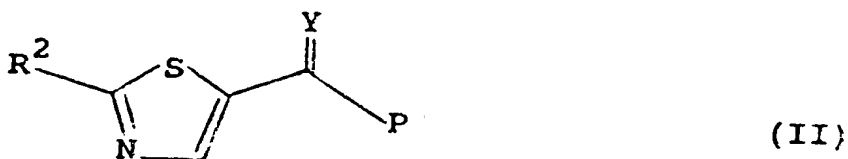
5. 权利要求 4 的化合物，其中的卤原子是氯原子。

6. 上述任一权利要求的化合物，其中 R¹ 代表 C₁ -，烷基，C₂ -，烯基或 C₂ -，炔基，它们每一个可任意被一个或一个以上取代基取代，这些取代基系选自卤原子、硝基、氰基、羟基、羧基、

羰基、氨基、 O_1- 、烷基氨基、二- O_1- 、烷基氨基、 O_1- 、烷氧基或卤代烷氧基及 O_1- 、烷氧羰基。

7. 上述任一权利要求的化合物，其中B代表一氯-、二氯-或三氯苯基，二氟苯基，三溴苯基，二氯一氟苯基，二氯硝基苯基，氟基苯基，丙基苯基，环己基苯基，联苯基或溴苯基； B^1 代表氢原子或丙基，丁基，戊基，己基，庚基，丙炔基或甲氧乙基； B^2 代表氢或氯原子或甲氧基、丁硫基或吗啉基；X代表氧或硫原子、羰基或 $-OR^4-B^5-$ ，其中 B^4 及 B^5 都代表乙氧基；Y代表氧或硫原子及n是0，2或3。

8. 制备上述权利要求1-7中任一权利要求所定义的式I的化合物的方法，该方法包括使通式为：



的化合物和通式为：



的化合物进行反应。式中当n为0时，P代表 $-NHR^1$ 及Q代表离去基L或者P代表离去基 L^1 及Q代表 $-NHR^1$ ；当n为1时，P代表 L^1 及Q代表 $-ZNHR^1$ ；及R， B^1 ， B^2 ，X，Y，n，m及Z的定义同上述任一权利要求，假如需要的话，可将所得到的Y代表氧原子的式I化合物与硫杂化剂反应得到Y代表硫原子的式I化合物；另外若需要的话还可以将式I化合物与适当的酸或金属盐反应得到其酸-加成盐或金属盐络合物。

9. 权利要求8的方法，其中L代表氯或溴原子或 $-OSO_2R^3$ ，其中 B^3 代表任意取代的 O_1- 、烷基或芳基及 L^1 代表氯或溴原子

或羟基或巯基。

10. 一种按照权利要求8或9的方法制备的式I的化合物。

11. 一种杀菌组合物，它包括一种载体和作为活性组份的由权利要求1-7或10中任一权利要求所定义的式I化合物或其酸-加成盐或金属盐络合物。

12. 权利要求11的组合物，它包含有至少两种载体，至少其中一种是表面活性剂。

13. 一种在各种场合防治霉菌的方法，它包括用权利要求1-7或10中任一权利要求所定义的式I化合物进行处理。

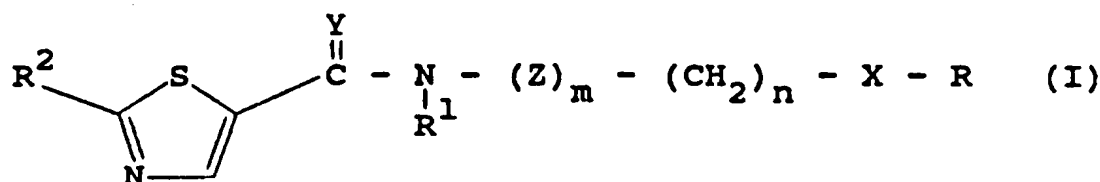
14. 权利要求13的一种方法，其中处理的场合包括会遭到或已经遭到霉菌侵袭的植物，这些植物的种子、或生长着或将要栽种这种植物的介质。

15. 权利要求1-7或10中任一权利要求所定义的通式I的化合物或权利要求11或12所定义的组合物作为杀菌剂的用途。

噻唑衍生物

本发明涉及某些噻唑衍生物，它们的制备方法，含这种化合物的组合物及其作为杀菌剂的应用。

本发明提供了通式为：



的化合物或其酸-加成盐或金属盐络合物。式中 R 代表任意取代的芳基；R¹ 代表氢原子或任意取代的烷基、烯基或炔基；R² 代表氢或卤原子或烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、羟基、氰基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或吗啉基；X 代表氧或硫原子、羰基或 -C(R⁴)(R⁵)-，其中 R⁴ 及 R⁵ 各代表氢原子或烷氧基；Y 代表氧或硫原子；n 为 0-6 的整数；m 是 0 或 1 及 Z 代表苯基。

当本发明的化合物含烷基、烯基或炔基取代基时，这些取代基可以是直链的或支链的，且可以含多达 12 个，最好是多达 8 个碳原子。

上述任意取代的基团所任意带有的取代基可以是一个或多个那些通常用于农药化合物研制和/或这些化合物的改性，以改变其结构/活性，持久性、渗透性或其他性质的取代基。这些取代基的具体例子包括如卤原子、硝基、氰基、羟基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羰基、烷氧羰基、羧基、

烷酰基，烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基甲酰基，烷基酰胺基、环烷基及苯基。当任何上述取代基代表或者含烷基取代基时，它们可以是直链的或支链的，并且可以含多达12个、最好是多达6个，特别是多达4个碳原子。

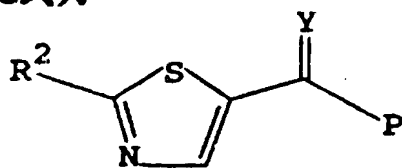
芳基R¹最好是苯基或萘基。当R¹为苯基、最好是被1—3个卤原子特别是氟原子取代的苯基时更为有利。

R¹最好是O₁ -₁，烷基（特别是O₁ -₃，烷基）；O₂ -₁，烯基、（特别是O₂ -₆，烯基，尤其是O₂ -₄，烯基）或O₂ -₁，炔基（特别是O₂ -₆，炔基，尤其是O₂ -₄，炔基），每个取代基又可任意被一个或一个以上选自卤原子、硝基、氰基、羟基、羧基、羰基、氨基、O₁ -₄，烷基氨基，二-O₁ -₄，烷基氨基、O₁ -₄，烷氧基或卤代烷氧基和O₁ -₄，烷氧羰基的取代基所取代。

n最好是0—3的整数，特别是2更好。

尤为可取的是从通式I的化合物中再分出的这样一类化合物，即式中B代表一氟—、二氟—或三氟苯基、二氟苯基、三溴苯基、二氟一氟苯基、二氟硝基苯基、氰基苯基、丙苯基、环己基苯基、联苯基或溴代萘基；B¹代表氢原子或丙基、丁基、戊基、己基、庚基、丙炔基或甲氧乙基；B²代表氢或卤原子或甲氧基、丁基硫基或吗啉基；X代表氧原子或硫原子、羰基或—O B⁴ B⁵—，其中B⁴及B⁵两者都代表乙氧基；Y代表氧或硫原子及n是0，2或3的化合物。

本发明还提供了一种制备上述定义的式I化合物的方法，该方法包括使通式为



(II)

的化合物和通式为



的化合物进行反应。式中，当 m 为0时， P 代表 $-NHR^1$ 而 Q 代表离去基 L ，或者 P 代表离去基 L^1 而 Q 代表 $-NHR^1$ 。当 m 为1时， P 代表 L^1 而 Q 代表 $-Z NHR^1$ ， R, R^1, R^2, X, Y, n, m 及 Z 的定义同上。假如需要的话，还可以使所得到的 Y 代表氧原子的式I化合物与硫杂化剂反应以便形成 Y 代表硫原子的式I化合物。另外，需要的话，还可以使式I化合物与适当的酸或金属盐反应以形成其酸-加成盐或金属盐络合物。

宜在适当的碱如氢氧化钠、氢氧化钾，吡啶、最好是丁基锂存在下，使 P 为 $-NHR^1$ 的式II化合物和 Q 是 L 的式III化合物反应以制备其中 m 为0的式I化合物。也可在适当的碱例如吡啶存在下，使 P 为 L^1 的式II化合物和 Q 为 $-(Z)_m NHR^1$ 的式III化合物反应，以制备其中 m 是0或1的式I的化合物。

合适的硫杂化剂有Lawesson试剂(2,4-双-(4-甲氧苯基)-1,3-二硫-2,4-二磷六环-2,4-二硫化物)，它是一个已知的化合物，可按照S. Scheidebyl, B. S. Pedersen和S. O. Lawesson所叙述的方法制备(Bull. Soc. Chim. Belg., 1978, 87, 229)。

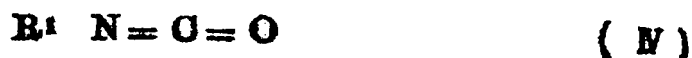
离去基 L 宜为氯或溴原子或 $-OSO_2R^2$ ，其中 R^2 代表任意取代的 C_1-4 烷基或芳基。离去基 L^1 可以是氯或溴原子，或羟基或烷氧基。

当 P 代表氯或溴原子时，最好是在和式III化合物混合以前，用适当的氯化剂如亚硫酸氯或溴化剂如亚硫酸溴，处理式II化合物的相应

的羟基化合物，使之就地生成式II化合物。

本发明的方法宜在溶剂中进行。合适的溶剂为二甲亚砜、六甲基磷酸三酰胺，醚（特别是四氢呋喃）、酯、卤代烃、胺（特别是吡啶）、醇及芳香族化合物。反应可在 $-100^{\circ} - 150^{\circ}\text{C}$ 下进行，最好反应温度为 $-80^{\circ} - 70^{\circ}\text{C}$ 。

宜使2-氯噻唑与通式为：



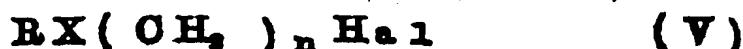
的化合物反应以制备P为 $-\text{NHR}^1$ 及 R^2 为氯原子的式II化合物。式中 R^1 的定义同上。反应最好是在适当的碱如丁基锂存在下完成。然后可以用普通的取代反应，将所得到的化合物转化成其中 R^2 不代表氯原子的其他的式II化合物。例如，可以将 R^2 为氯原子的式II化合物，用适当的还原剂（例如锌加醋酸）还原以制备 R^2 为氢原子的式II化合物。

2-氯代噻唑可以用K. Ganapathi和A. Ven Kataraman的方法（Proc. Indian Acad. Sci., 1945, 22A 343, 362）从2-氨基噻唑（一种已知化合物）来制备。或N的化合物都是熟知的化合物，可以用Twitchett在异氰酸酯的工业制法的综述中所叙述的方法制备（Chem. Soc. Rev., 1974, 3, 209）。

如前所述，式II中P代表 L^1 （ L^1 为氯或溴原子）的化合物可由其相应的羟基化合物与亚硫酰氯或亚硫酰溴反应而制备。式II中P代表 L^1 （ L^1 为羟基）的化合物宜用酸处理其相应的酯来制备。相应的酯，即式II中P代表 L^1 ， L^1 是烷氧基的化合物，可以由相应的2-氨基噻唑-5-羧酸烷基酯通过脱氨基来制备，而后者又可以用E. Campaigne和W. L. Archer的方法制备（J.

A. O. S. 1952, 74 5799)

Q 代表 $-NHR^1$ 的式 III 化合物宜在适当的碱如三乙胺存在下，使通式为



的化合物与式 $R^1 NH_2$ 的胺反应来制备。其中的 R, X 及 n 的定义同上，Ha₁ 代表卤原子。

Q 代表 $-Z NHR^1$ 的式 III 化合物是已知化合物。

式 II 化合物 (它包括 Q 代表氯或溴原子的式 III 化合物) 最好是在适当的碱例如氢氧化钠存在下，使式 RXH 的化合物与适当的卤代烷反应来制备。

卤代烷、胺类 $R^1 NH_2$ 及化合物 RXH 是已知化合物或者可用类似于已知方法的工艺制备。

Q 代表 $-OSO_2 R^2$ 的式 III 化合物或者是已知的，或者最好在适当的碱如三乙胺存在下，使通式为：



的化合物 (其中 R、X 及 n 的定义同上) 与通式为



的化合物 (式中 R^2 的定义同上) 反应来制备。

式 VI 化合物，可以按照 T. Yoshino, S. Inaba 和 Y. Ishido 的方法 (Bull. Chem. Soc. Jpn., 1973, 46 553)，在碘化四乙铵存在下使式 RXH 的化合物与适当的碳酸亚烷基酯反应来制备。

式 VII 化合物， RXH ，碳酸亚烷基酯及碘化四乙铵均为已知化合物或能用类似于已知方法的工艺制备。

另一方面，本发明还提供了一种杀菌组合物，它包括载体和作为

活性组份的、具有上述定义的式 I 化合物或其酸-加成盐或金属盐络合物。还提供了制备这种组合物的方法，该方法包括将式 I 化合物或其酸-加成盐或金属盐络合物与至少一种载体结合。

本发明的组合物最好含有 0.5 - 95% (重量) 的活性组份。

本发明的组合物中的载体可以是任何这样的物质，使活性组份与该物质配制成的组合物容易施加于要处置的场合例如植物，种子或土壤。或容易储存，运输或操作。载体可以是固体或液体，并包括那些通常是气体但可压缩成液体的物质。通常在配制杀菌组合物时使用的任何载体均可采用。

适用的固体载体是天然及合成的粘土及硅酸盐，例如像硅藻土那样的天然硅酸盐；硅酸镁如滑石；硅酸镁铝例如硅镁土及蛭石；硅酸铝例如高岭土，蒙脱土及云母；碳酸钙；硫酸钙；硫酸铵；合成水合氧化硅及合成硅酸钙或硅酸铝；元素如碳及硫；天然及合成树脂如苯并呋喃树脂，聚氯乙烯及苯乙烯的聚合物和共聚物；固体多氯代酚；沥青；蜡如蜂蜡，石蜡，及氧化的矿物蜡；固体肥料如过磷酸钙。

适用的液体载体是水；醇类如异丙醇及甘醇；酮类如丙酮，甲乙酮，甲基异丙基酮及环己酮；醚类；芳族或芳脂族烃类如苯、甲苯及二甲苯；石油馏份如煤油及轻矿物油；氯代烃如四氯化碳、全氯乙烯及三氯乙烷。各种液体的混合物常是适用的。

杀菌组合物常配成浓缩物运输，使用前再由使用者稀释。有少量表面活性剂载体存在能使稀释便于进行。因此本发明的组合物所含的载体最好至少有一种为表面活性剂，例如组合物可以至少含两种载体，其中至少一种载体为表面活性剂。

表面活性剂可以是乳化剂，分散剂或润湿剂，可以是非离子的或离子型的。适用的表面活性剂的例子有聚丙烯酸及本素磺酸的钠盐或

钙盐；分子中至少含12个碳原子的脂肪酸，脂肪族胺或酰胺与环氧乙烷和/或环氧丙烷的缩合物；甘油、山梨醇、蔗糖或季戊四醇的脂肪酸酯；它们与环氧乙烷和/或环氧丙烷的缩合物；脂肪醇或烷基酚例如对-辛基苯酚或对-辛基甲酚与环氧乙烷和/或环氧丙烷的缩合物；这些缩合物的硫酸盐或磺酸盐；分子中至少含10个碳原子的硫酸酯或磺酸酯的碱金属或碱土金属盐，最好是钠盐，例如十二烷基硫酸钠，仲烷基硫酸钠，磺化蓖麻油钠盐，烷基芳基磺酸钠如十二烷基苯磺酸钠；环氧乙烷的聚合物及环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物。

本发明的组合物例如可以配制成可湿性粉剂，粉剂，颗粒，溶液，可乳化的浓缩物，乳液，悬浮浓缩剂及烟雰剂。可湿性粉剂一般含25、50或75%重量的活性组份，一般固体惰性载体外还含3-10%重量的分散剂，必要的话还含0-10%重量的稳定剂（一种或一种以上）和/或其他添加剂如渗透剂或粘着剂。粉剂一般配制成其组成与可湿性粉剂类似的但不含分散剂的干粉浓缩物，并可在用间进一步用固体载体稀释以使其含1/2-10%重量的活性组份。颗粒剂一般制成10-100B8筛目（1.676-0.152mm）大小的颗粒，并可用附聚或浸渍技术制造。一般颗粒剂含1/2-75%重量的活性组份及0-10%重量的添加剂如稳定剂，表面活性剂、缓释改性剂及粘合剂。所谓“可流动干粉”是由具有较高浓度的活性组份的较小的颗粒组成的。可乳化的浓缩物通常除溶剂以外，必要的话还含助溶剂、1-50%W/V的活性组份，2-20%W/V的乳化剂及0-20%W/V的其他添加剂如稳定剂，渗透剂及缓蚀剂。悬浮浓缩剂一般制成稳定的，不沉降的可流动产品，一般含10-75%重量的活性组份，0.5-15%重量的分散剂，0.1-10%重量的悬浮剂如保护性胶体及触变剂，0-10%重

量的其他添加剂如消泡剂，缓蚀剂、稳定剂，渗透剂及粘着剂及水或基本上不能溶解活性组份的有机溶剂；某些有机固体或无机盐也可以溶解在配方中以便帮助防止沉降或作为水的抗冻剂。

水分散液及乳液，例如用水稀释本发明的可湿性粉剂或浓缩物所得到的组合物也属于本发明的范围。上述乳液可以是油包水型的，也可以是水包油型的，并且有像“蛋黄酱”那样的稠度。

本发明的组合物也可以含其他成份，例如其他具有除草、杀虫或杀菌性能的化合物。

使用一种能使该杀菌化合物缓慢释放到被保护的植物周围的载体，在增加本发明的化合物活性的持久性方面是特别有益的。例如，可以把这种缓慢释放性制剂放入蔓藤植物的根部附近的土壤中，或者使这种制剂含有一种粘着组份，以使它们可直接施加于蔓藤植物的茎部。

本发明还进一步提供了用上述通式 I 的化合物，或其酸-加成盐或金属盐络合物作杀（真）菌剂及就地防治霉菌的方法，该方法包括例如用这种化合物处理会遭到或已遭到霉菌侵袭的植物、这种植物的种子、生长着或将要栽种这种植物的介质。

本发明广泛用于防止农作物受到霉菌侵害，可受其保护的典型的作物有蔓藤植物，谷物如小麦、大麦、水稻和蕃茄。保护期通常依赖于所选择的个别化合物及各种外部条件例如气候，采用适当的制剂一般可使气候的影响减少。

用下述实施例进一步阐明本发明。

实施例 1

A) 噻唑-5 羧酸甲酯的制备。

在约 2 小时内把 2-氨基-噻唑-5 羧酸甲酯 (79 g, 0.5 mol) 加到沸腾着的亚硝酸戊酯 (117.0 g 1.0 mol) 的二噁烷

(1升)溶液中。再回流半小时后，减压除去溶剂，残余物经水汽蒸馏后得到黄色油状物，该黄色油状物用石油醚研制后即得到所需的产品，该产品为白色固体(32.0g) m.p.t 为68℃。

B) 噻唑-5羧酸的制备。

将氢氧化钠水溶液(6.3g NaOH和100ml H₂O)加到A中得到的噻唑-5羧酸甲酯(15.0g 0.1mol)的乙醇(100ml)溶液中，10分钟后减压除去乙醇，残余物用盐酸酸化至PH值为1，得到噻唑-5羧酸，为白色固体(12.1g) m.p.t. 218℃。

C) N-丙基-N-2-(2,4,6-三氯苯氧基)乙胺的制备。

把氢氧化钠水溶液(7.8g NaOH, 0.195mol和20ml H₂O)加入到2,4,6-三氯苯酚(38.0g, 0.192mol)的乙醇(200ml)溶液中。然后加入1,2-二溴乙烷(47g 0.25mol)，将所得混合物回流过夜。冷却后将固体滤掉，并在减压下浓缩滤液。再往残余物中加入乙醚并用稀氢氧化钠溶液洗涤，再用无水硫酸镁干燥。蒸发除去溶剂后，将残余物用乙醇再结晶，得到1-溴-2-(2,4,6-三氯苯氧基)乙烷，是白色固体(39.4g)。将1-溴-2-(2,4,6-三氯苯氧基)乙烷(20.0g 0.066mol)、三乙胺(6.7g, 0.066mol)及丙胺(3.9g 0.066mol)在乙醇(500ml)中的混合物回流过夜。蒸发除去溶剂后，将残余物溶于乙醚中，用水洗涤并干燥(MgSO₄)，蒸发除去溶剂后得一油状物，使通过硅胶快速色谱(flash Chromatography)，用氯仿作洗脱剂，得到N-丙基-N-2-(2,4,6-三氯苯氧基)乙胺(18.6g)，是油状物。

D) N-丙基-N-[2-(2,4,6-三氯苯氧基)乙基]-噻唑-5-羧基酰胺的制备。

把B中所得到的噻唑-5-羧酸(4.8g 0.037mol)在过量的亚硫酰(二)氯(100ml)中回流2小时,然后冷却,减压除去过量的亚硫酰(二)氯。将残余物悬浮于无水吡啶(30ml)中并在冰浴上冷却10分钟。在搅拌下,将C中得到的N-丙基-N-2-(2,4,6-三氯苯氧基)乙胺(10.7g, 0.038mol)在吡啶(60ml)中的溶液滴加到上述已冷却的悬浮液中。然后蒸发除去吡啶,将残余物加入到氯仿(250ml)中并用水(60ml)洗涤。有机相用硫酸镁干燥,然后过滤并除去溶剂得到浅棕色油状物,再用柱色谱提纯。用己烷/乙酸乙酯(75/25)作洗脱剂,得到所需的最终产物,为白色固体(8.6g)

分析结果: 计算值 C 45.7; H 3.8; N 7.1%

测定值 C 45.6; H 3.9; N 7.2%

实施例2

A) N-丙基噻唑-5-羧基酰胺的制备

在氮气保护下,于-78℃下将丁基锂(2.4M, 50ml)的己烷溶液加到2-氯噻唑(12.43g, 0.104mol)的四氢呋喃(400ml)溶液中。将所得溶液搅拌5分钟后再加入异氰酸丙酯(11.25ml, 0.12mol)并继续搅拌反应混合物10分钟,然后用100ml水进行水解。减压下除去溶剂并用乙酸乙酯(2×400ml)萃取残余物,把有机相合并并用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥后蒸掉溶剂。往残留物中加入醋酸(110ml)并温热至约100℃加入锌粉(11.8g)并将混合物回流1小时。冷却后加入氢氧化铵使反应混合物呈碱性,然后用

乙酸乙酯(4×250 ml)萃取。将有机萃取相合并,用饱和氯化钠溶液洗涤,用MgSO₄干燥后进行浓缩,使浓缩物通过硅胶柱的快速色谱(flash chromatography),用乙酸乙酯作洗脱剂,得到N-丙基噻唑-5羧基酰胺(12.2 g),为浅黄色固体m.p.t. 86℃。

B) 2-(4-氯苯氧基)-1-(4-氯苯基磺酰基)乙烷的制备。

将4-氯苯酚(28.3 g, 0.22 mol), 碳酸亚乙酯(19.4 g, 0.22 mol)和碘化四乙铵(10 g, 3.6 mmol)的混合物于160℃下加热3小时,然后冷却至室温。加氯仿(500 ml),所得溶液用水洗涤,再用无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂后得到2-(4-氯苯氧基)乙醇(40.0 g),再将其溶于含三乙胺(20 g, 0.2 mol)的乙醚(400 ml)中。滴入4-氯苯基磺酰氯(42.0 g, 0.2 mol)的乙醚(150 ml)溶液,并将所得的混合物回流40小时,然后冷却。滤出沉淀并用二氯甲烷充分洗涤。将滤液和洗涤液合并后用无水硫酸钠干燥,蒸发除去溶剂后将残余物用乙酸乙酯再结晶,得到2-(4-氯苯氧基)-1-(4-氯苯基磺酰基)乙烷,为白色固体(34.6 g)m.p.t. 为108℃。

C) N-丙基-N-[2-(4-氯苯氧基)-乙基]噻唑-5羧基酰胺的制备。

在氮气保护下,于-78℃下将丁基锂(1.6 M, 7.5 ml)的己烷溶液加入到A中所制得的N-丙基噻唑-5羧基酰胺(1.7 g, 10 mmol)的四氢呋喃(80 ml)溶液中。将所得溶液搅拌110分钟后温热至室温,加入B中制得的2-(4-氯苯氧基)-1

—(4-氯苯基磺酰基)乙烷(5.20g 15 mmol)的四氢呋喃(40 ml)溶液中然后将所得溶液回流5天。冷却后蒸掉溶剂，将残余物溶解于1:4的水/乙酸乙酯(500 ml)中。将有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥并蒸掉溶剂得到一油状物，使其通过硅胶柱快速色谱，用1:2的乙酸乙酯/石油醚为洗脱剂，即可得到所需产品(2.42g)。质谱分析得出母体分子离子 M^+ 的质/荷比为324，从而确认产品的分子量为324。

实施例3

N-丙基-N-[2-(4-氯苯氧基)乙基]-噻唑-5-羧基酰胺的制备。

将实施例2B制得的N-丙基-N-[2-(4-氯苯氧基)乙基]噻唑-5-羧基酰胺(0.9g, 3 mmol)和Lawesson试剂：(2,4-双(4-甲氧苯基)-1,3-二硫-2,4-二磷六环-2,4-二硫化物, 1.2g, 3 mmol)的混合物回流20小时后冷至室温，加入水(100 ml)并用乙醚(2×200 ml)提取，将有机萃取相合并，用饱和氯化钠溶液(50 ml)洗涤，用硫酸镁干燥。蒸去溶剂后得到一油状物，再将其通入硅胶柱快速色谱，用1:1的乙酸乙酯/石油醚为洗脱剂，即得到所需的产品，是黄色油状物(0.75g)， M^+ 为340。

实施例4-43

采用类似于上述实施例1-3所述的方法制备了下表I详细列出的本发明的其他化合物。此表中的化合物参照式I定义。这些化合物的特性数据列于表IA中。

表 1

实施例号	R	R ¹	R ²	X	Y	n	m	z
4	4-氯苯基	(CH ₃) ₂ CH-	H	0	0	2	0	-
5	2,4-二氯苯基	CH ₃ CH ₂ CO ₂ -	H	0	0	2	0	-
6	"	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H	0	0	2	0	-
7	"	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	0	0	2	0	-
8	"	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	0	0	2	0	-
9	2,4,6-三氯苯基	(CH ₃) ₂ CH-	H	0	0	2	0	-
10	"	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	0	0	2	0	-
11	"	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	H	0	0	2	0	-
12	"	(C ₂ H ₅)(CH ₃)CH-	H	0	0	2	0	-
13	"	(CH ₃) ₃ C-	H	0	0	2	0	-
14	"	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	0	0	2	0	-
15	"	(C ₂ H ₅)(CH ₃) ₂ C-	H	0	0	2	0	-
16	"	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	0	0	2	0	-
17	"	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	0	0	2	0	-
18	"	CH ₂ =C-CH ₂ -	H	0	0	2	0	-

表 1 (续)


实施例号	R	R ¹	R ²	X	Y	n	m	z
19	2, 4, 6-三氯苯基	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -	H	0	0	2	0	-
20	2, 4-二氯苯基	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H	0	0	2	0	-
21	2, 4, 6-三氯苯基	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H	0	0	3	0	-
22	"	H-	H	0	0	2	0	-
23	2, 4-二氯苯基	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	0	0	2	0	-
24	"	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	0	0	2	0	-
25	4-氯苯基	H-	H	-CO-	0	0	1	
26	2, 6-二氯-4-硝基苯基	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H	0	0	2	0	-
27	2, 4, 6-三溴苯基	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H	0	0	2	0	-
28	2, 6-二氯-4-氟苯基	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H	0	0	2	0	-
29	2, 4-二氯苯基	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -	H	0	0	2	0	-
30	3, 4-二氯苯基	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H	0	0	2	0	-
31	3, 5-二氯苯基	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H	0	0	2	0	-

表 1 (续)


实例号	R	R ¹	R ²	X	Y	n	m	z
32	2, 4-二氯苯基	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	0	0	2	0	-
33	4-氯苯基	H-	H	$-\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2-$	0	0	1	
34	4-n-丙苯基	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	0	0	2	0	-
35	2-联苯基	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	0	0	2	0	-
36	4-氯苄基	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	0	0	2	0	-
37	4-环己基苄基	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	0	0	2	0	-
38	6-溴-2-基	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	0	0	2	0	-
39	2, 4, 6-三氯苯基	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Cl	0	0	2	0	-
40	4-氯苄基	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	S	0	2	0	-
41	2, 4, 6-三氯苄基	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{S}-$	0	0	2	0	-
42	"	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\text{CH}_3\text{O}-$	0	0	2	0	-
43	"	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$-\text{N O}$	0	0	2	0	-

表 1A

实施例号	m.pt °C	分 析					
		M ⁺ 测定值	C		H		N
			计算值	测定值	计算值	测定值	
4	-	324					
5	-	358	50.3	50.5	4.5	4.6	7.8
6	-	374	48.1	48.5	4.3	4.6	7.5
7	-	372	51.2	51.3	4.8	4.2	7.5
8	-	386	52.8	52.3	5.2	5.6	7.3
9	-	392	45.9	44.9	3.8	3.8	7.1
10	-	406	47.3	46.9	4.2	4.1	6.9
11	-	406	47.3	46.9	4.2	4.3	6.9
12	-	406	47.3	46.5	4.2	4.1	6.9
13	-	406	47.3	46.0	4.2	4.0	6.9
14	-	420	48.6	48.9	4.5	4.5	6.7
15	-	420	48.6	49.2	4.5	4.6	6.7
16	-	434	49.8	49.6	4.8	3.2	6.5
17	-	448	50.8	50.9	5.1	5.8	6.3
							7.8
							8.0
							7.9
							7.5
							7.1
							7.2
							6.3
							6.3
							6.6
							6.7
							7.3
							6.9
							6.8

表 1 A (续)

实施例号	m.pt °C	分 析					
		M ⁺ 测定值	C		H		H
			计算值	测定值	计算值	测定值	
18	-	388	46.2	45.3	2.8	2.5	7.2
19	-	408	44.0	43.8	3.7	3.8	6.8
20	-	326	55.2	55.0	4.9	3.5	8.6
21	-	-	47.12	48.05	4.17	4.35	6.87
22	104-5	-	40.97	42.05	2.56	2.75	7.97
23	48-9	-	52.71	52.75	5.17	5.50	7.24
24	57-9	-	53.87	52.05	5.49	5.25	6.98
25	168-9	-	59.56	59.0	3.21	3.55	8.18
26	油	-	44.55		3.71		10.4
27	-	-	34.16	33.90	2.85	2.70	5.31
28	-	-	47.75	47.90	3.98	4.15	7.43
29	-	-	52.63	52.85	4.68	4.90	8.19
30	-	-	50.14	50.30	4.46	4.60	7.80
							5.80
							7.50
							8.20
							8.10

表 1 A (续)

实例序号	m.pt. °C	分 析					
		M ⁺ 测定值	C		H		测定值
			计算值	测定值	计算值	测定值	
31	-	-	50.14	49.95	4.46	4.60	7.80
32	-	-	57.63	58.10	5.65	5.90	7.91
33	-	-	60.50	56.65	5.04	5.05	6.72
34	-	-	65.06	64.30	7.23	7.35	8.43
35	-	-	68.85	67.95	6.01	6.15	7.65
36	60.1	-	60.95	60.50	5.40	5.25	13.10
37	-	-	67.74	65.2	7.53	7.10	7.15
38	83-4	-	54.42	53.05	4.53	4.25	6.50
39	-	-	42.06	42.30	3.27	3.50	6.50
40	-	-	52.86	52.55	4.99	5.00	8.35
41	-	-	47.35	46.90	4.78	4.80	6.10
42	136-7	-	45.34	43.10	4.01	3.20	6.25
43	131-2	-	47.65	47.3	4.60	4.65	8.55

实施例 4 4

本发明的化合物的杀菌活性用下述方法试验。

- a) 防止蔓藤植物霜霉病的抗芽孢活性 (葡萄单轴霉属; Pva) (*Plasmopara Viticola*; Pva)

试验是使用叶子喷雾的直接抗芽孢试验。在用试验化合物处理前 2 天, 使整个蔓藤植物 (Ov Cabernet Sauvignon) 的叶子的下表面喷雾法接种含 10^4 游动孢子囊/毫升的水悬浮液, 被接种的植物于高湿度隔离室内保存 24 小时, 然后在温室环境的温度和湿度下再放 24 小时。用含 0.04% “TWEEN” 20 (商品名: 聚氧乙烯山梨醇酯表面活性剂) 的活性物质的 (1:1) 水/丙酮溶液向受侵袭的叶子的下表面喷雾。用可移动的喷雾器进行喷雾, 喷雾量为 1 公斤/公顷。喷雾后将植物放回正常的温室条件下放 96 小时, 然后再转移到高湿度隔离室放置 24 小时, 以便在评估实验结果前产生芽孢。评定是根据与对比实验叶子的比较被芽孢复盖的叶子的面积的百分数。

- b) 防止蔓藤植物霜霉病的直接保护活性 (葡萄蔓单轴霉属; Pvp) (*Plasmopara Viticola*; Pvp)

该试验使用叶子喷雾的直接保护实验。使用 (a) 中的轨道喷雾器, 将整个蔓藤植物 (Ov Cabernet Sauvignon) 叶子的下表面用试验化合物喷雾, 剂量为每公顷用 1 公斤活性物质。随后于正常的温室条件下保存 24 小时以后, 用喷雾方法给叶子下表面接种含 10^4 游动孢子囊/毫升的水溶液。将被接种的植物于高湿度隔离室中保存 24 小时, 在正常的温室条件下保存 5 天, 然后再回到高湿度条件下保存 24 小时, 评定是根据与对比试验的叶子比较的被芽孢复盖的叶子面积的百分数。

o) 防止蔓藤植物灰色霉菌的直接保护活性(葡萄孢属灰质; B. p.)
(*Botrytis cinerea*; B. p.)

试验是使用叶子喷雾的直接保护试验。单个蔓藤叶子(Ov Cabernet Sauvignon)下表面用(a)中的轨道喷雾喷上试验化合物,所用试验化合物的剂量为1公斤/公顷。喷雾24小时以后,将这种叶子用含 10^5 分生孢子/毫升的水悬浮液滴接种,在高湿度条件下保存5天以后,评估病害复盖叶子的面积的百分数。

d) 抗小麦叶斑病活性(*Leptosphaeria nodorum*; Ln)

本试验是使用叶子喷雾的直接治疗试验。用喷雾的方法给单叶期的小麦(Ov Mardler)叶子接种含 1×10^6 芽孢/毫升的水悬浮液。处理前将被接种的植物于高湿度隔离室中保存24小时。然后用a中所述的轨道喷雾器喷上试验化合物的溶液,剂量为每公顷用1公斤活性物质。干燥后将该植物20—25℃及中等湿度条件下保存6—8天,随后进行评定。评定是根据和对比植物比较每片叶子受损害的密度。

o) 抗大麦白粉菌活性(禾本科寄生的白粉菌属f. sp. 大麦蛋白; EG) (*Erysiphe graminis* f. sp. *hordei*; EG)

本试验是使用叶子喷雾的直接治疗试验。在用试验化合物处理的前一天,通过撒粉方法用霉分生孢子接种大麦秧苗的叶子(Ov Golden Promise)处理前将被接种的植株在温室的温度和湿度条件下保存过夜。用(a)中的轨道喷雾器,将试验化合物喷在上述植物上,剂量为每公顷1公斤活性物质。干燥后再将植株

放回20—25℃及中等湿度的隔离室保存7天，随后进行评定。评定是根据和对照植株比较被芽孢复盖的叶面积的百分数。

r) 抗小麦叶锈病活性(隐藏的木丙锈属; Pr) (*Puccinia recondita*; Pr)

本试验是使用叶子喷雾的直接保护试验。小麦秧苗(ov Br ig and)要长到 $1 - 1\frac{1}{2}$ 叶期。用(a)中所述的轨道喷雾器将试验化合物喷在植物上，剂量为1公斤/公顷。试验化合物是以其含0.04%表面活性剂(“TWEEN”20)的在丙酮/水(50:50 V/V)混合物中的溶液或悬浮液形式应用的。

处理18—24小时以后，通过从各方向将含约 10^5 芽孢/毫升的芽孢水悬浮液喷在秧苗上使其接种，接种18小时后，将植株保存于20—22℃及高湿度条件下，其后，再保存于温室条件下，即中等湿度及20℃。

接种10天后，根据与对照植株比较，用被芽孢的疱状突起复盖的植株的百分数来评估病害程度。

g) 抗稻瘟活性(*Pyricularia oryzae*; Po)

本试验是使用叶子喷雾的直接治疗试验。在用试验化合物处理前24小时，水稻秧苗(每盆约30棵秧苗)的叶子用含 10^5 芽孢/毫升的水悬浮液喷雾，被接种的植株于高湿度下保存过夜、干燥后用(a)所述的轨道喷雾器给植株喷雾试验化合物，剂量为每公顷1公斤活性物质。处理后将植株保存于25—30℃及高湿度的水稻隔离室中，处置后4—5天，根据和对照植株比较每片叶子坏死的密度作出评价。

h) 抗蕃茄早期疫病(茄交链孢属; As) (*Alternaria Solani*; As)

本试验以叶子喷雾测定所用试验化合物的接触预防活性。

蕃茄秧苗 (OV Outdoor Girl) 长到第二个真叶展开期, 用 (a) 中所述的轨道喷雾器处理植株。试验化合物是采用其含有 0.04% 表面活性剂 ("TWEEN 20") 的在丙酮和水 (50:50 V/V) 的混合物中的溶液或悬浮液。

处置在一天, 通过用含 10^4 芽孢/毫升的 A. Solani 分生孢子悬浮液喷雾叶片上表面给秧苗接种, 接种后 3 天内将植株保存于 100% 或接近 100% 相对湿度及 21℃ 的温室中使其保持潮湿, 其后植株保存于潮湿的、但不是饱和的条件下。

接种后 7 天根据病害密度和扩散情况来评定病害。

1) 抗小麦体外眼斑病 (中尾丝蔓毛壳属; PhI) (*Pseudocercospora herpotrichoides*; PhI)

本试验测定化合物抗小麦眼斑真菌的体外活性。将试验化合物溶于或悬浮于丙酮中, 并加到熔融的半浓的马铃薯葡萄糖琼脂细菌培养基中, 使最终化合物浓度为 100 ppm 及含 3.5% 的丙酮。培养基固化后, 将培养基用直径 6 mm 的培养基/菌丝体的菌塞接种, 该培养基/菌丝体取自 14 天的蔓毛壳属 (*P. herpotrichoides*) 培养基。

培养基于 20℃ 下培育 12 天、测定接种后菌塞的径向增长。

2) 抗体外镰孢霉活性 (镰孢霉种) (*Fusarium* sp. 00105; Ps I)

本试验测定化合物抗引起茎及根枯萎的镰孢霉的体外活性。

将化合物溶于或悬浮于丙酮中并加到熔融的半浓马铃薯葡萄糖琼脂培养基中, 使化合物最终浓度为 100 ppm, 含丙酮 3.5%,

培养基固化后，将培养基用6mm直径的培养基和菌丝体的菌塞接种，菌丝体取自7天的镰孢霉（*Fusarium* SP）培养基。

培养基于20℃下培育5天，测定菌塞的径向增长。

和未经处理的对照或者稀释—喷雾对照进行比较，来评定所有上述试验中控制病害的程度。按照下列数字表示

0 为少于50%病害控制；

1 为病害控制约为50—80%；

2 为病害控制大于80%；

上述试验的结果列于下表Ⅱ中。

表 2

化合物 实施例号	杀 菌 活 性									
	Pva	Pvp	Bcp	Ln	Eg	Pr	Po	As	PhI	FsI
1		1		2	2	1	2	2	2	2
2		1		2	2		2	2	1	2
3	1		1	2	2	1		2	1	1
4				2	2	1	1	1	1	2
5		2		2	2			1		1
6		1		2	2	1	1	1	1	1
7		2		2	2	1	1		1	1
8				2	2				1	1
9				1	1				1	1
10		1		2	2	1	2	1	1	2
11				2	2	1	1		2	1
12		1		1	2	1	2		1	1
13		1		1	2	1				1
14				2	2		1	2	1	1
15				2	2					
16		2		2	2		1	1	1	1
17				2	2		1	1	1	
18		1		2	2	1		1	1	2
19				2	2	1	2	1	1	2
20				2	2		2	1	1	1
21	1			2	2					1
22	1	2		2	2	2			1	1
23	1			2	2	1		2	1	
24				1	2				1	
25					2					

表 2 (续)

化合物 实施例号	杀 菌 活 性									
	Pva	Pvp	Bcp	Ln	Eg	Pr	Po	As	Ph	FsI
26					1					
27		1		2	2		2	1	1	2
28		1		2	2		2	2	2	2
29		1		1	2		1			1
30		1		2	2		1	1	1	1
31		1		2	2					1
32		1		2	2			1	1	1
33		1		1	2			1		
34				2	2			2	1	1
35		1		2	2		1			1
36		1			2		2	1		1
37					2				1	1
38		1		2	2			2		
39		1		1	2					
40		1		2	2	1				1
41					2	1				
42	1				1					1
43					1					

THIS PAGE BLANK (USP)

[Home](#) | [Products & Service](#) | [Information Desk](#) | [Site Map](#) | [Related Links](#) | [Contact Us](#)

Title: Bactericidal composition containing thiazole derivatives			
Application Number:	88103766	Application Date:	1988.06.23
Publication Number:	1033626	Publication Date:	1989.07.05
Approval Pub. Date:		Granted Pub. Date:	1993.09.08
International Classification:	C07D417/04 A01N 43/78 C07D277/56		
Applicant(s) Name:	Shell Internationale Research Maatschappij B.V.		
Address:			
Inventor(s) Name:	Ernest Handdock		
Attorney & Agent:	SUN LINGHUA		
Abstract			
No abstract			

THIS PAGE BLANK (USPS)

Family list**18** family members for:**CN1033626**

Derived from 14 applications.

- 1 THIAZOL-DERIVATE.**
Publication info: **AT102611T T** - 1994-03-15
- 2 THIAZOLE DERIVATIVES**
Publication info: **AU615658 B2** - 1991-10-10
- 3 THIAZOLE DERIVATIVES**
Publication info: **AU1832988 A** - 1989-01-05
- 4 THIAZOLE DERIVATIVES**
Publication info: **CA1328867 C** - 1994-04-26
- 5 THIAZOLE DERIVATIVES**
Publication info: **CN1022015B B** - 1993-09-08
CN1033626 A - 1989-07-05
- 6 Thiazole derivatives.**
Publication info: **DE3888245D D1** - 1994-04-14
- 7 Thiazole derivatives.**
Publication info: **DE3888245T T2** - 1994-06-16
- 8 Thiazole derivatives.**
Publication info: **DK169743B B1** - 1995-02-13
DK346788 A - 1988-12-26
DK346788D D0 - 1988-06-23
- 9 Thiazole derivatives.**
Publication info: **EP0296673 A1** - 1988-12-28
EP0296673 B1 - 1994-03-09
- 10 Thiazole derivatives.**
Publication info: **ES2061628T T3** - 1994-12-16
- 11 No English title available**
Publication info: **GB8714920D D0** - 1987-07-29
- 12 THIAZOLE DERIVATIVE**
Publication info: **JP1026572 A** - 1989-01-27
- 13 METHOD OF OBTAINING DERIVATIVES OF THIAZOLE**
Publication info: **SU1579458 A3** - 1990-07-15
- 14 Thiazole derivatives**
Publication info: **US4877802 A** - 1989-10-31

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USP)